STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
FEB 15 1913

Aus der städtischen Krankenanstalt zu Kiel.

Zur Kenntnis des Purinstoffwechsels bei der chronischen Gicht mit besonderer Berücksichtigung der Nierentätigkeit und der Wirkung der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure (Atophan).

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät der Kgl. Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Robert Feulgen
aus Werden a. d. Ruhr.

Berlin 1912
Emil Ebering
Mittelstraße 39.

Aus der städtischen Krankenanstalt zu Kiel.

Zur Kenntnis des Purinstoffwechsels bei der chronischen Gicht mit besonderer Berücksichtigung der Nierentätigkeit und der Wirkung der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure (Atophan).

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät der Kgl. Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Robert Feulgen
aus Werden a. d. Ruhr.

Berlin 1912
Emil Ebering
Mittelstraße 39.

No. 2.
Rektoratsjahr 1912/13.
Referent: Prof. Lüthje.
Zum Druck genehmigt
Heine
z. Z. Dekan.

Meinem Stiefvater

Justizrat Strenge

zu Werden a. d. Rhur

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153522_0016

Obwohl die Haupterscheinung der chronischen Gicht, nämlich die Ablagerung von Uraten besonders in den Knorpeln der Gelenke, schon dem englischen Arzte Wollaston im Jahre 1797 bekannt war, lenkte Garrod zuerst in der Mitte des vergangenen Jahrhunderts die Aufmerksamkeit auf die Menge der vom gichtischen Körper im Urin ausgeschiedenen Harnsäure. Er glaubte gefunden zu haben, daß, entsprechend einem von ihm ermittelten sehr niedrigen Harnsäurewerte (der allerdings infolge unvollkommener Methoden zu gering angegeben war), die Harnsäure beim chronisch Gichtkranken mangelhaft ausgeschieden werde, und daß die Nieren wegen einer für die Harnsäureausscheidung vorhandenen spezifischen Insuffizienz dafür verantwortlich zu machen seien. Infolge dieser mangelhaften Harnsäureausscheidung steige der Harnsäurespiegel im Blute, die Harnsäure selbst werde in die Gewebe ausgeschieden und verursache so die Entstehung der Tophi, d. h. der für die chronische Gicht pathognomonischen Gichtknoten.

Diese alte Garrodsche Lehre hat im Laufe der Zeit manche Angriffe erfahren. Man stieß sich hauptsächlich an der Annahme einer bloß für die Harnsäureelimination vorhandenen also ganz spezifischen Niereninsuffizienz und wollte eine elektive Funktion der Nieren nicht anerkennen. Umber legte z. B. mehr Gewicht auf eine beim Gichtkranken vorhandene krankhaft erhöhte Affinität gewisser Körpergewebe zur Harnsäure, während Epstein diese Ansicht dahin modifiziert, daß er für ein Zustandekommen der Ablagerungen von harnsauren Salzen

vorher eine Nekrose des Gewebes für nötig hält. Minkowski hinwiederum stellt sich vor, daß die Harnsäure in den Gewebssäften des gichtkranken Körpers an eine organische Komponente gebunden sei, und daß die dadurch hervorgerufenen ungünstigen Löslichkeitsverhältnisse einen nicht „harnfähigen" Zustand der Harnsäure bedingen. Einer ähnlichen Anschauung schließt sich übrigens M. Dohrn[1] an; er hat seine Theorie neuerdings auf Grund eingehender chemischer Deduktionen wahrscheinlich gemacht.

Unsere Kenntnisse von der Pathogenese der chronischen Gicht wurden wesentlich gefördert, als im Jahre 1907 Brugsch und Schittenhelm[2] an der Hand von Stoffwechselversuchen feststellten, daß bei Verfütterung von reiner Nukleinsäure bezw. ihres Natriumsalzes der gichtkranke Körper zwar nur einen keinen Teil des zugeführten Nukleinbasenstickstoffs als Purinstickstoff — und zwar verlangsamt und verschleppt — ausscheide, daß aber der zugeführte Purinstickstoff restlos im Gesamtstickstoff des Urins wiedererscheine und von einer „Retention" füglich nicht die Rede sein könne. Vielmehr führten diese Autoren die verlangsamte und verschlepppte Harnsäureelimination auf eine Störung im Bereiche der Fermente des Körpers zurück, indem die Harnsäurebildung- sowie zerstörung eine mangelhafte sein soll.

Bei den auf diesen Untersuchungen basierenden Anschauungen mußte es überraschen, als im Jahre 1908 Nikolaier und Dohrn[3] bei ihren systematischen physiologischen Versuchen mit der Chinolincarbonsäure und ihren Derivaten die Entdeckung machten, daß die 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure die merkwürdige Eigenschaft

---

1. Zeitschrift f. klinische Medizin 1912, Bd. 74 S. 445.
2. Zeitschrift f. experimentelle Path. u. Therapie 1907, S. 480.
3. Deutsches Archiv f. klinische Medizin Bd. 93 S. 331.

besitzt, unabhängig von der Diurese die Harnsäureausscheidung sowohl beim Menschen als auch beim Tiere ganz erheblich, bis auf das Zwei- bis Dreifache, zu steigern. Das Präparat wurde von der chemischen Fabrik vorm. Schering in Berlin unter den Namen Atophan in den Handel gebracht und als Mittel gegen Gicht empfohlen, eben wegen seiner harnsäureausscheidenden Eigenschaft. Das neue Medikament ist inzwischen von vielen Autoren, besonders auch von Weintraud sowohl theoretisch als auch praktisch am normalen und gichtkranken Menschen erprobt worden, und es hat sich gezeigt, daß es von ganz überraschender Wirkung bei dem akuten Gichtanfalle ist. Es übertrifft hinsichtlich der Fähigkeit Harnsäure auszuscheiden bei weitem die Kolchikumpräparate, ohne deren Nachteile zu besitzen; insbesondere scheint ein schädlicher Einfluß auf die Nieren bei sachgemäßer Anwendung selbst bei wochenlanger Darreichung noch nicht beobachtet worden zu sein. Wir können diese Erfahrungen nur bestätigen. Bei der chronischen Gicht dagegen sind die Erfolge nicht so auffällig, und es gibt Autoren, die eine günstige Beeinflussung der chronischen Gicht durch das Atophan nicht gesehen haben[4].

Da die eigenartige Wirkung des Atophans namentlich in Bezug auf die Nierenfunktion auch uns lebhaft interessierte, so wurden auch in der hiesigen städtischen Krankenanstalt auf Veranlassung meines hochverehrten Chefs Herrn Prof. Dr. G. Hoppe-Seyler im Laufe des vergangenen Sommers Versuche mit dem Atophan an chronisch Gichtkranken gemacht, zumal wir zwei Patienten in Behandlung hatten, die sich ganz wesentlich unterschieden hinsichtlich der Schwere ihres Krankheitsbildes.

---

4. Gudzent, Diskussion im Verein f. innere Medizin u. Kinderheilkunde in Berlin. Sitzung vom 16. Januar 1912.

Ich lasse hier die Krankengeschichten der beiden Fälle folgen.

Sch. 63 Jahre alter Gelegenheitsarbeiter, Potator, ist seit 1896 wiederholt in unserem Krankenhause beobachtet worden. Er leidet seit etwa 20 Jahren an Gicht, die zuerst in typischen Anfällen auftrat, dann mehr chronisch, inaktiv wurde und weniger Beschwerden machte.

1902 wurde bei dem Patienten zum ersten Male Eiweiß im Urin nachgewiesen, und man konnte, da außerdem eine sonst nicht recht zu erklärende Herzhypertrophie bestand, schon damals eine Schrumpfniere vermuten. Erhöhte Urinmengen wurden damals nicht zecerniert, doch stellte sich heraus, daß die Erscheinungen von seiten der Nieren einen manchmal exazerbierenden Charakter hatten; denn wiederholt sind, besonders wenn Sch. wegen interkurrenter Krankheiten, z. B. Pneumonien, in die Anstalt kam, Perioden besonders intensiv geschädigter Nierenfunktion (Eiweiß, große Urinmengen von 3000—4000 ccm täglich bei geringem sp. G. von 1006—1007) beobachtet worden. Dabei waren die krankhaften Erscheinungen von seiten der Nieren im allgemeinen nicht schwerer Natur, speziell sind Kompensationsstörungen der Nieren noch nicht nachgewiesen worden. Trotzdem machte sich, wie bereits Tollens[5] im Jahre 1907 beschrieben hat, ein deutlicher Einfluß der Schrumpfniere auf die chronische Gicht bemerkbar, dadurch, daß in den Zeiten größerer Nierenstörungen auch eine Verschlimmerung der chronischen Gicht bei Sch. sich geltend machte, indem sich unter den Augen des Autors die Ablagerungen der harnsauren Salze vermehrten. Sobald sich indessen der Zustand der Nieren besserte, (Verschwinden des Eiweiß, normale Urinmengen) trat auch eine günstige Beeinflussung der Tophi deutlich hervor.

Jetzt, im Sommer 1911, als Sch. wieder wegen eines Gichtanfalles zur Aufnahme kam, konnten wir feststellen, daß in den letzten 5 Jahren die Ablagerungen bei dem Patienten sich weder vergrößert noch vermehrt hatten; Sch. gab selbst an, daß der Zustand seiner Gichtknoten zwar wechsele, indem die einen manchmal kleiner werden, während andere ihm dann mehr Beschwerden verursachten, daß aber seine chronische Gicht als solche sich in den letzten Jahren nicht wesentlich verschlimmert habe. Eine Untersuchung der Nieren ergab denn auch einen verhältnismäßig guten

---

5. Hoppe-Seylers Zeitschrift f. physiol. Chemie 1907, Bd. 53 S. 164.

Zustand derselben. Die Urinmengen waren mit durchschnittlich 1800 ccm fast normal, das sp. G. nicht herabgesetzt, Cylinder wurden nur stellenweise in spärlicher Menge nachgewiesen, Eiweiß fand sich nur in den ersten Tagen nach der Aufnahme in Spuren. Diese Verhältnisse sind wichtig, da, wie wir sehen werden, im Gegensatze dazu die Fähigkeit, den zugeführten Purinstickstoff als Harnsäurestickstoff zu eliminieren, sich bedeutend verschlechtert hat.

Sch. leidet offenbar an einer jener sehr langsam verlaufenden Schrumpfnieren, bei denen Zeiten guter Funktion mit Zeiten schlechter Funktion abwechseln (chronische rezidivierende Nephritis).

Was den Zustand der chronischen Gicht des Patienten anbetrifft, so kann man sagen, daß es sich hier um einen mittelschweren Fall handelt; Tophi befanden sich zwar an verschiedenen Fingern und (in geringerem Maße) auch an den Zehen, sie überschritten aber nicht die Größe einer Haselnuß, ganz im Gegensatze zu unserem zweiten Falle M.

M., sehr gut ernährter Mann von 54 Jahren, Kontorist, ist früher Zahlmeister gewesen, er hatte als solcher die Einkäufe zu besorgen und meint bei dieser bequemen und nahrhaften Beschäftigung sehr dick geworden zu sein. Er will 31 Jahre lang an jährlich zu bestimmten Zeiten wiederkehrendem „Gelenkrheumatismus", besonders an den Füßen, später auch an den Händen und verschiedenen anderen Gelenken gelitten haben. Seit etwa 6 Jahren Bildung von Gichtknoten, zuerst unter heftigen Schmerzen, dann unter weniger Beschwerden.

Befund: Am stärksten erscheint das linke Knie verdickt, es hat fast Kindskopfgröße, ist blaurot gefärbt und zeigt zahreiche Granulationskrater, aus denen sich die bekannten mörtelähnlichen Massen herausdrücken lassen. Bei genauer Betrachtung zeigte sich, daß die eigentliche Geschwulst v o r der Kniescheibe liegt und das dahinterliegende Gelenk durchaus gut und ohne Knirschen, wenn auch nur mit großer Einschränkung, beweglich ist. Aehnlich, wenn auch bedeutend geringer, ist die bursa olecrani des rechten Ellenbogens umgestaltet, sowie das erste Gelenk des Mittel- und das zweite Gelenk des kleinen Fingers. Mit harten und zum Teil über Hühnerei großen Einlagerungen sind ferner versehen die Sehnenscheiden der verschiedensten Strecksehnen der Finger beider Hände, sodaß eine praktisch fast vollständige Ankylose verbunden mit Subluxation vieler Finger resultierte. Von seiten des Herzens zeigte sich, besonders kurz nach der Aufnahme, eine Unregelmäßigkeit der Herzaktion und Vergrößerung der Herzdämpfung, sodaß man,

zumal im Anfange verhältnismäßig niedrige Urinmengen vorhanden waren, auf myokarditische Störungen bezw. Veränderungen an den Koronargefäßen schließen konnte. Im übrigen boten die Nieren keine krankhaften Erscheinungen. Das Allgemeinbefinden des Patienten war im Anfang hochgradig gestört. Die prall gefüllten Tophi verursachten ihm unangenehme Sensationen und zum Teil auch erhebliche Schmerzen. Schmerzen von paroxysmalem Charakter, die auf einen akuten Gichtanfall schließen lassen könnten, hat der Patient während seines Aufenthaltes in der Anstalt nicht angegeben.

Sch. interessierte uns ganz besonders, weil er bereits im Jahre 1907 von Tollens[6] auf seinen Purinstoffwechsel hin untersucht worden war, und es ist interessant zu erfahren, ob und inwiefern bei diesem Manne Aenderungen hinsichtlich seines Purinstoffwechsels im Laufe der Jahre eingetreten sind. Ich will zunächst auf diese Untersuchungen näher eingehen und im zweiten Teile unsere Resultate bei der Atophandarreichung erörtern.

Tollens stellte im Jahre 1907 bei diesem Patienten fest, daß bei Verabfolgung von nukleinsäurehaltigen Körpern die Ausscheidung des als Harnsäure auftretenden Purinstickstoffs verlangsamt und verschleppt war; als Harnsäurebildner gab er Liebigs Fleischextrakt in Mengen zu 60 g täglich und zwar an 4 aufeinanderfolgenden Tagen. Da das von ihm benutzte Fleischextrakt nach seinen Untersuchungen einen Basenstickstoffgehalt von 1,55% hatte, so führte er dem Körper mit dem Präparate im ganzen 3,72 g Purinbasenstickstoff zu. Er fand im Urin 0,844 g Harnsäurestickstoff wieder; der Integrativfaktor (Burian und Schur) für die Harnsäure betrug also $3{,}72 : 0{,}844 = 4{,}4$; in Prozenten ausgedrückt macht das 23%, d. h. 23% des Nahrungspurinstickstoffs wurden als exogene Harnsäure ausgeschieden. Die normalen Werte für den Intregrativfaktor bezw. seiner Prozentzahl schwanken in den Angaben der

6. Hoppe-Seylers Zeitschrift f. physiol. Chemie 1907, S. 170.

Autoren nicht unerheblich, nach Burian und Schur soll er ungefähr 2 betragen, d. h. es sollen 50% des Nahrungspurinstickstoffs im Urin als Harnsäurestickstoff ausgeschieden werden, während Brugsch und Schittenhelm[7] nur etwa 25% im Harne des Normalen wiederfanden. Im Vergleich zu letzteren Angaben war die Integrativprozentzahl also nur unwesentlich verändert.

Meine Untersuchungen im Sommer 1911 geben Resultate, die auf eine Veränderung hinsichtlich des Purinstoffwechsels hindeuten. Allerdings habe ich als Harnsäurebildner nicht wie Tollens Liebigs Fleischextrakt benutzt, sondern das reine a-nukleinsaure Natrium, um meine Resultate besser mit den Normalwerten anderer Autoren vergleichen zu können; von einem Parallelversuch mit Fleischextrakt mußte ich leider Abstand nehmen, da während der verhältnismäßig kurzen Beobachtungszeit noch andere Versuche angestellt werden sollten.

Zunächst läßt sich das eine sagen, daß die Resorptionskoeffizienten der Purinbasen sowohl der reinen Nukleinsäure als auch des Fleischextraktes gleich sind, sie betragen nämlich beide 100%; denn Tollens hatte aus anderen Gründen zugleich während der Verfütterung des Fleischextraktes den Gehalt des Kotes an Basenstickstoff untersucht und eine wesentliche Steigerung während der Probetage nicht beobachtet. Von der Nukleinsäure ist eine völlige Resorption bekannt. Leider war es mir nicht möglich in der Literatur Angaben über den Purinkörpergehalt des Fleischextraktes zu finden.

Bevor ich auf die Untersuchungen näher eingehe, ist es nötig, die von mir angewandten Methoden sowohl der Harnsäurebestimmung als auch der Herstellung der Nukleinsäure kurz zu betrachten.

---

7. Zeitschrift f. experimentelle Pathologie u. Therapie 1907, S. 502.

Zur Harnsäurebestimmung benutzte ich die Methode von Krüger-Schmidt[8], einerseits, weil sie auch von Tollens angewandt wurde, andererseits, weil ich die Purinbasen des Urins mitbestimmen wollte.

Bei der ersten Kupferfällung kam es häufig vor, daß trotz heißer Fällung und obgleich 5 Minuten lang gekocht wurde, die Harnsäure-Kupferverbindung nicht in einer für die Filtration geeigneten grobkörnigen Form ausgefällt wurde, sondern daß ein wenn auch geringer Teil dieser Verbindung feinkörnig im Urin in Suspension blieb, und daß diese emulsionsähnliche Flüssigkeit sich nur sehr schwer filtrieren ließ. Dieser Uebelstand machte sich besonders geltend, wenn im Kochkolben ein Siedeverzug eingetreten war, er wurde vermieden, wenn dem Harn kurz vor dem Sieden Talkum zugesetzt wurde. Während aber geringe Mengen Talkum schon den Siedeverzug beseitigen können, sind diese nicht imstande, den Charakter des Niederschlages wesentlich zu ändern. Wenn ich jedoch eine größere Menge Talkum (einen gehäuften Teelöffel) zusetzte, so war es leicht möglich, den Niederschlag so grobkörnig zu erhalten, daß er schon in wenigen Minuten sich zu Boden gesetzt hatte, wodurch ein außerordentlich schnelles Filtrieren und Auswaschen des Niederschlages gewährleistet wurde. Das mechanische Niederreißen der kleinen Teile durch das in größerer Menge sich absetzende Talkum scheint mir nicht, ebensowenig wie das Fehlen des Siedeverzuges (was ja schon durch kleine Mengen Talkum erreicht wurde), für den Erfolg verantwortlich zu machen zu sein; denn ein schnelles Absetzen trat nicht ein, wenn größere Mengen Talkum nachträglich zugesetzt wurden. Uebrigens verhielt sich der Urin des Sch. anders in dieser Beziehung als der des M. Während bei Sch. die Ausfällung niemals Schwierigkeiten bereitet hatte, machte sich der erwähnte Uebelstand bei dem Harn des M. im höchsten Maße unangenehm bemerkbar. Ich möchte ausdrücklich betonen, daß der Urin keine nach den einfachen klinischen Methoden nachweißbaren fremden Bestandteile aufwies, er war weder eiweiß- noch indoxylhaltig, reduzierte nicht abnorm und war optisch nicht aktiv.

Uebrigens trat eine ähnliche Erscheinung auch auf, wenn der Kupfer-Harnsäureniederschlag mit Natriumsulfid zersetzt wurde: Das an der Saugpumpe gewonnene Filtrat war in den Fällen, in denen der Urin vorher nicht genügend mit Talkum behandelt worden war,

---

8. Hoppe-Seyler-Thierfelder Handbuch d. chem. Analysis.

zwar klar, aber schwärzlich gefärbt, etwa wie mit Wasser versetzte Tinte. Beim Eindampfen des Filtrates entfärbte sich die Flüssigkeit unter Ausfallen von Schwefelkupfer. Diese eigenartigen Erscheinungen lassen wohl den Verdacht auftauchen, daß sowohl ein Teil des Harnsäurekupferniederschlages als auch später des Kupfersulfids in kolloidalem Zustande sich befunden haben, und es liegt durchaus im Bereiche der Möglichkeit, daß unbekannte Kolloide etwa infolge der ausgedehnten Resorptionen in den Tophi (s. u.), im Urin ausgeschieden wurden.

Zur Bestimmung der nach diesem Verfahren resultierenden Harnsäure bediente ich mich der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl. Als Pipetten und Büretten wurden geeichte Instrumente gebraucht; die zehntel Normallösungen wurden stets vorher auf ihren Titer kontrolliert und ev. berichtigt, nachdem sich herausgestellt hatte, daß Normallösungen selbst von einwandfreier Herkunft bei 50 ccm einen Unterschied von fast 1 ccm in den sich neutralisierenden Mengen ergaben (Indikator Methylorange).

Zur Darstellung des als Harnsäurebildner benutzten a-thymonukleinsauren Natriums bediente ich mich des Verfahrens nach Neumann[9]. Da ich großes Gewicht auf eine möglichst gute Ausbeute legte, verfuhr ich folgendermaßen:

Nach der ersten Alkoholfällung der Rohlösung wurde 24 Stunden im Eisschranke absitzen lassen, die fast klare Mutterlösung durch Abhebern mittels Saughebers von dem das Rohprodukt darstellenden Bodensatze getrennt, und durch Destillation (bis zum Siedepunkte 90°) ein großer Teil des Alkohols zurückgewonnen. Der Rest wurde auf dem Wasserbade weiter auf etwa die Hälfte eingeengt und mit dem zurückgewonnenen Alkohol abermals gefällt. Diese zweite Fällung wurde, da sie sich schwer absetzte, mittels einer Centrifuge gewonnen, mit der ersten Fällung vereinigt, das so erhaltene gesamte Rohprodukt zwecks Härtung in eine größere Menge Alkohol gegeben, und sodann die Mutterlauge mit 96% Alkohol bis zum farblosen Ablaufen verdrängt. Das resultierende a-nukleinsaure Natrium reinigte ich in der üblichen Weise durch Auflösen in dest. Wasser und eine abermalige Alkoholfällung in Verbindung mit etwas essigsaurem Natrium, wusch mit absolutem Alkohol und Aether und trocknete im ventilierten Brustschranke während 12 Stunden.

Als Ausbeute wurden etwa 43 g des gereinigten Natriumsalzes

---

9. H. Steudel in Abderhalden, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden 1910, Bd. II. S. 571.

aus 1 kg reinpräparierter Kalbsthymus erhalten. Das lufttrockene Präparat stellte ein schneeweißes amorphes und sehr leichtes Pulver dar. Beim vorsichtigen Lüften des Stöpsels des Sandgefäßes entquollen auch ohne besondere Erschütterung weiße Staubwolken dem Gefäße. Das Präparat war ohne Geruch und beinahe geschmacklos, jedenfalls haftete ihm nicht der so charakteristische Geschmack nach gekochter Thymus an. Es bildete in 5prozentiger wässriger Lösung eine feste vollkommen klare und farblose Gallerte, die sich auch ohne besondere Beigabe (ohne NaCl und ohne Pepton) als Nährboden für verschiedene Bakterien erwies. Die Gallerte verflüssigte sich dabei. Das nukleinsaure Natrium bestand die verschiedenen Proben auf Reinheit, es gab nicht die Biuretreaktion, und seine wässrige Lösung wurde durch Alkohol nur in Gegenwart von etwas essigsaurem Natrium gefällt. Das lufttrockene Präparat verlor während mehrwöchentlichen Stehens im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure bei Bruttemperatur noch 16,1% Wasser. Der Gehalt an Basenstickstoff (ermittelt durch die Kupfer-Doppelfällung nach Hydrolysieren durch 4 stündiges Kochen mit 5prozentiger Schwefelsäure) betrug 6,22% bei dem lufttrockenen und 7,42% bei dem vakuumtrockenen Präparate. Schittenhelm fand in dem von ihm hergestellten nukleinsauren Natrium[10] einen Basenstickstoffgehalt von 6,20%. Er gibt aber nicht an, ob sein Präparat lufttrocken oder exsikkatortrocken war. Der von ihm gefundene Wert von 6,20% würde mit dem unseres lufttrockenen Präparates ausgezeichnet übereinstimmen.

Das Material wurde dargereicht, nachdem es mit Eiern, Maizena-Stärke und Milch in die Form eines Puddings gebracht worden war.

Unser Patient war bereits seit mehreren Wochen auf purinfreie bezw. purinarme Diät gesetzt worden. Er bekam reichlich Milch (1,5 L), Weißbrod, Mehlspeisen, Butter, Speck, Käse, mäßige Mengen Gemüse, Kompott usw. Sein Körpergewicht war seit mehreren Wochen und auch während der Versuchsperiode konstant geblieben. Der erwähnte Pudding, dem jedesmal 10 g nukleinsaures Natrium zugesetzt wurden, wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ge-

10. Zeitschrift f. experimentelle Pathologie u. Therapie 1907 S. 501.

reicht, die Resultate sind in folgender Tabelle wiedergegeben.

Tag	Urin-menge	Sp. G.	Basen-N im Urin	Harnsäure im Urin	exogene Harns.	Mit natr. nuklein. zugeführter Purin-N
1	2280	1009	0,010	0,398		
2	2100	1008	0,011	0,393		
3	1760	1014	0,012	0,403		
4	1700	1013	0,011	0,401		
5	2000	1010	0,012	0,392		
	1970	1011	0,011	0,397	(mittlere Werte)	
I	1920	1012	0,013	0,483	0,086	0,622
II	1580	1015	0,012	0,523	0,123	0,622
1	1800	1012	0,011	0,462	0,065	
2	1700	1013	0,014	0,430	0,033	
3	2120	1010	0,010	0,406	0,009	
					Sa. 0,319 = 0,106 Harns.-N	1,244

Man sieht aus dieser Tabelle, daß von den 1,244 g in Gestalt von nukleinsaurem Natrium dem Körper zugeführten Purinstickstoff nur 0,106 g als Harnsäurestickstoff (sowie ein ganz geringer Teil als Urinbasenstickstoff) ausgeschieden worden sind. Das macht aber nur 8,52% des Nahrungspurinstickstoffs. Außerdem sehen wir, daß in unserem Falle nicht, wie es beim Normalen sein würde, die Ausscheidung der exogenen Harnsäure am 1. Tage der Nachperiode erledigt ist, sondern daß die Ausscheidung noch am 3. Tage anhält. Wir wollen hier nicht weiter die Frage erörtern, wo denn der übrige Teil des Nahrungspurinstickstoffs geblieben ist; nach Brugsch und Schittenhelm[11] muß er als Harnstoff — ebenfalls

11. Zeitschrift f. experimentelle Pathologie u. Therapie 1907 S. 502.

protrahiert — den Körper verlassen haben. Ich will nur konstatieren, daß unser Patient von dem zugeführten Nahrungspurinstickstoff nicht wie der Normale etwa 25%, sondern nur 8,52% und zwar verschleppt eliminiert. Besser noch als in der Tabelle werden uns diese Verhältnisse durch die Kurve der Fig. 1 anschaulich gemacht. Die punktierte Linie bedeutet die Harnsäureausscheidung, wie sie erfahrungsgemäß beim normalen Menschen sich macht, während der ausgezogenen Linie die Werte unserer Tabelle zugrunde gelegt worden sind. Man erkennt ohne weiteres den abgeflachten und hingestreckten Verlauf dieser Kurve im Gegensatze zu dem steilen Profile der Harnsäurekurve, wie sie sich bei einem normalen Menschen ergeben würde.

Hier zeigt sich aber ein Unterschied gegenüber den Resultaten wie sie Tollens vor 5 Jahren an demselben Patienten erhalten hat. Der Unterschied ist zwar zunächst nur ein gradueller, hat aber, wie wir sehen werden, für die Auffassung des Purinstoffwechsels bei diesem Manne eine prinzipielle Bedeutung. Tollens fand nämlich, wie bereits erwähnt, damals eine Integrativprozentzahl von 23%. Man könnte mir hier den Einwurf machen, daß im Anbetracht der verschiedenartigen Natur des als Harnsäurebildner dienenden Purinmaterials ein Vergleich der Werte ohne weiteres nicht angängig sei; Tollens hat nämlich an 4 Tagen je 60 g Fleischextrakt gegeben, während von mir an 2 Tagen je 10 g nukleinsaures Natrium verabfolgt wurde. Man muß aber annehmen, daß die Wirkung der in Betracht kommenden Fermente — besonders beim gichtkranken Körper — erhöht wird durch Schonung derselben, d. h. durch Vermeidung von purinhaltiger Nahrung, daß aber durch eine mehrmalige Darreichung von erheblichen Mengen harnsäurebildenden Materials die Tätigkeit der Fermente nur geschwächt werden kann. Danach hätte Tollens also mit seiner viel erheblicheren

Purinzufuhr die Fermentwirkung viel mehr geschädigt als es durch die Verabfolgung von nur 20 g nukleinsauren Natriums geschehen ist. Trotzdem schied Sch. die exogene Harnsäure damals viel besser aus (23%) als in der letzten Zeit (9%).

Allerdings kommt es für die Beanspruchung der Fermente nicht nur auf die absolute Menge der Alloxurbasen, sondern auch auf ihre chemische Bindung an, die ja durch die Fermente erst gelöst werden soll, und es ist anzunehmen, daß nach der Natur der Herstellung des Fleischextraktes (Auskochen von Fleich und Eindampfen) in ihm die Nukleinsäure zum Teil weiter abgebaut ist, daß also die Nuklease verhältnismäßig nicht so sehr in Anspruch genommen zu werden braucht wie bei der reinen Nukleinsäure. Dies gilt aber auch nur von diesem Ferment: Die Desamidasen sowie die Oxydasen und die urikolytischen Fermente müssen bei der Verwendung von Fleischextrakt offenbar ebenso herangezogen werden wie bei der Benutzung der reinen Nukleinsäure.

Wenn man dabei berücksichtigt, daß, wie erwähnt, die Resorptionskoefficienten beider Präparate annähernd gleich, nämlich gleich 100% sind, so scheint mir ein Vergleich trotz verschiedenartigen Verfütterungsmaterials dennoch angängig zu sein, zumal der Unterschied der Integrativprozentzahlen (23% gegenüber 9%) so auffallend groß ist. Daraus würde aber folgen, daß die Fähigkeit exogenen Purinstickstoff als solchen zu eliminieren, bei dem Patienten im Laufe der 5 Jahre außerordentlich zurückgegangen ist, daß also die Störung im Bereiche der Fermente ganz erheblich zugenommen hat.

Wenn aber die mangelhafte Fähigkeit, die Nahrungspurinkörper als Harnsäure auszuscheiden, eine Folge des Darniederliegens der Fermentfunktionen ist, und wenn diese schlechte Funktion der Fermente das alleinige Prinzip

der chronischen Gicht wäre, so müßte in unserem Falle auch die Gicht des Sch. in den letzten 5 Jahren erheblich zugenommen haben. Dem ist aber nicht so. Sein chronisches Leiden hat sich in dieser Zeit nicht verschlimmert, die Tophi sind nicht nennenswert größer oder zahlreicher geworden; Patient kam auch nicht wegen seiner chronischen Gicht ins Krankenhaus, sondern wegen eines akuten Gichtanfalles, wie er ihn manchmal, allerdings selten, bekommt.

Die darniederliegenden fermentativen Funktionen erklären also — wenigstens bei unserem Patienten — die chronische Gicht keineswegs; es müssen also noch andere Momente hinzukommen, welche ein Ansteigen des Harnsäurespiegels im Blute und damit eine Ablagerung von harnsauren Salzen in den Geweben bedingen.

Im zweiten Teile der Arbeit sollen meine Versuche und Resultate mit dem Atophan genauer besprochen und im Anschlusse daran dargelegt werden, welch erheblichen Einfluß eine gehobene Nierentätigkeit auf den Zustand der chronischen Gicht auszuüben imstande ist.

Wie bereits erwähnt, sind die therapeutischen Erfolge bei der Behandlung der chronischen Gicht mit Atophan nicht so sinnfällig und allgemein anerkannt.

Wir stellten uns nun die Frage, ob es möglich sei, Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, daß aus den Tophi eines chronisch Gichtkranken überhaupt Harnsäure nach Atophandarreichung ausgeschieden wird. Zu diesen Versuchen mußte unser zweiter Patient M. mit seinen enormen Ablagerungen ganz besonders geeignet sein im Gegensatze zu Sch. mit seinen verhältnismäßig geringen Erscheinungen.

Wir haben zunächst diesem letzteren Atophan gegeben, zumal von vornherein zu vermuten war, daß bei ihm die Harnsäureausscheidung weniger durch Harnsäuredepots im Körper beeinflußt würde. Sch. war bereits seit mehreren Wochen auf purinfreie Diät gesetzt; das Atophan erhielt

er an drei aufeinanderfolgenden Tagen und zwar in den gleichen Dosen von 3 mal 1 g pro Tag in Verbindung mit 3 mal 3 g natr. bicarb. sowie reichlicher Flüssigkeit.

Die erhaltenen Harnsäurewerte sind in folgender Tabelle niedergelegt.

Tag	Urin-menge	Sp. G.	Harnsäure	Basen-Stickstoff	
1	1900	1011	0,394	0,010	
2	1730	1013	0,409	0,011	
3	1570	1015	o,354	0,013	
4	1880	1014	0,392	0,012	
5	2000	1012	0,447	—	
6	1930	1011	0,411	0,010	
7	1850	1013	0,527	0,013	Gichtanfall
8	1830	1013	0,409	0,016	
9	2100	1011	0,427	0,012	
10	1800	1012	0,409	—	
11	1580	1014	0,358	0,010	
12	1660	1016	0,409	0,012	
13	1770	1018	0,443	0,015	
14	2000	1015	0,386	0,013	
15	1560	1014	0,423	0,014	
	1810	1014	0,413	0,012	(mittlere Werte)
I	1640	1012	1,016	0,014	3 mal 1 g Atophan
II	1820	1014	0,845	0,013	3 mal 1 g Atophan
III	1800	1013	0,706	0,015	3 mal 1 g Atophan
1	1460	1015	0,255	0,011	
2	1800	1012	0,240	—	
3	1900	1011	0,243	0,012	
4	2300	1010	0,307	0,012	
5	2200	1010	0,360	0,011	
6	2180	1011	0,342	0,010	
7	1760	1012	0,321	0,010	
8	2280	1011	0,398	0,010	
9	2100	1012	0,393	0,011	

Den Werten dieser Tabelle entspricht die Harnsäurekurve in der Fig. 2.

Im Gegensatz zu den endogenen Harnsäurewerten der Kurve 1 unterscheiden sich die endogenen Werte dieser Kurve vor allem dadurch, daß sie nicht so gleichmäßig hoch ausgeschieden werden wie in der ersten Kurve. Vielmehr sind die Schwankungen der einzelnen Werte hier bedeutend größer, während die Harnsäureausscheidungen in der ersten Kurve auffallend gleichmäßig sind. Hierzu ist zu bemerken, daß die erst erwähnte Versuchsperiode zeitlich mehrere Wochen später liegt als die vorstehen-Versuche, die verhältnismäßig bald (ca 14 Tage) nach der Aufnahme des Patienten angestellt wurden zu einer Zeit, wo der Purinstoffwechsel vielleicht infolge der außerordentlich ungünstigen äußeren Verhältnisse, unter denen der Patient zu leben pflegt, (Sch. ist Gelegenheitsarbeiter am Hafen) verhältnismäßig unregelmäßig verlief.

Eine besondere Störung zeigt der Purinstoffwechsel am 7. Tage. Hier steigt die Harnsäureausscheidung von dem mittleren endogenen Werte von ca. 0,4 g bis auf 0,53 g an. Dieser Anstieg dokumentiert sich auch in der Kurve in Gestalt einer Zacke und entspricht einem leichten Gichtanfalle, bezw. seinem Ausschwemmungsstadium. Wir mußten also mit unseren Atophanversuchen einige Tage warten, bis der Purinstoffwechsel des Patienten wieder ins Gleichgewicht gekommen war.

Die Harnsäurekurve während der Atophantage selbst hat einen ganz charakteristischen Verlauf. Man sieht gleich am ersten Tage einen ganz steilen Anstieg auf über das Doppelte des endogenen Wertes. Diese Harnsäuremenge am ersten Atophantage ist zugleich die Maximal-Tagesausscheidung während der ganzen Atophanperiode. Denn schon am zweiten Tage bleibt, obgleich die gleiche Menge Atophan gegeben wurde, die Harnsäureausscheidung erheblich hinter der am ersten Tage zurück, um

am dritten Tage noch weiter abzufallen. Am vierten Tage vollends, an dem das Mittel wieder abgesetzt war, bleibt der Harnsäurewert sogar hinter dem normalen endogenen Werte zurück; die Harnsäureebbe erstreckt sich, wie aus der Kurve zu ersehen, über mehrere Tage. Die ganze Atophan-Harnsäurekurve zerfällt also offensichtlich in zwei Teile, in einen positiven und einen negativen Teil, in eine Harnsäureflut und eine Harnsäureebbe. Wir sehen aber auch, daß die Kurve des Basenstickstoffs während der Atophantage keine wesentliche Aenderung erfahren hat. Aus der Tabelle ist ferner ersichtlich, daß die Diurese durch die Atophandarreichung nicht beeinflußt worden ist. Wenn wir also die Diurese nicht künstlich anregen, so werden die großen Mengen Harnsäure in den normalen Mengen Urin ausgeschieden. Solche Urinmengen von etwa 1,5 L vermögen aber nicht die Harnsäure — auch nicht in Form der leichter löslichen harnsauren Salze — in Lösung zu halten. Diese werden vielmehr in fester Form zum Teil ausgeschieden und zwar schon in den Harnkanälchen der Niere. Die Folge davon ist, daß schon der frisch gelassene Urin ganz trübe von ausgeschiedenen Uraten ist. Wir schaffen ja künstlich durch das Atophan einen Zustand, wie wir ihn, wenn er natürlich vorkommt, als harnsaure Diathese kennen. Natürlich ist man dabei auch den Gefahren der harnsauren Diathese ausgesetzt: Es kann zu einer Konkrementbildung in der Niere kommen, und tatsächlich sind auch schon wiederholt Anfälle von Nierensteinkolik beobachtet worden[12]. Diese Gefahren lassen sich aber leicht vermeiden dadurch, daß man während der Atophandarreichung auch die Diurese durch reichliche Flüssigkeitszufuhr anregt, um dadurch den Uraten Gelegenheit zu geben, sich in den größeren Urinmengen

12. Weintraud i. Therapie der Gegenwart, März 1911.

zu lösen. Ferner ist es vorteilhaft, den Harn alkalisch zu machen, etwa durch Verabreichung von 3 mal 3 g natr. bicarb. im Anschluß an die Atophandarreichung. Die Diurese ist hier aber nicht etwa ein notwendiges und unbequemes Uebel, sondern sie hat gerade in Fällen von chronischer Gicht, wie wir unten sehen werden, eine ganz erhebliche therapeutische Bedeutung.

Die Chinolinkarbonsäure übt auch einen Einfluß auf die Farbe des Harnes aus. Nach Nikolaier und Dohrn soll der Harn nach Tagesgaben von über 1 g rötlich gefärbt sein und bei weiter fortgesetzter Verabreichung der Säure sogar eine bordeaurote Farbe annehmen[13]. Diese Beobachtung konnte ich nicht machen. Vielmehr fiel der Urin bei meinen Versuchen durch seine gelbgrüne Färbung auf, eine Nuance, die an eine positive Milchsäurereaktion (mit Eisenchlorid) erinnerte. Diese gelb-grüne Farbe haftete auch bei der Harnsäurebestimmung der resultierenden Harnsäure mitunter an, obgleich der Harnsäure-Kupferniederschlag gründlich (bis zum vollständigen Verschwinden des überschüssigen Kupfersulfates aus dem Waschwasser) ausgewaschen worden war. Die gelb-grüne Farbe, die besonders auch der Schüttelschaum zeigte, blieb noch einen Tag nach dem letzten Atophantage bestehen. Uebrigens war die Färbung des Harnes des Pat. M. nicht so deutlich; wahrscheinlich, weil die Urinmengen infolge sehr reichlicher Flüssigkeitszufuhr bei diesem Patienten bedeutend größer waren, sodaß die Farbe gleichsam verdünnt erschien.

Da dem Atophan eine gleiche Farbennuance zukommt und da, wie wir nach den Untersuchungen von Nikolaier und Dohrn wissen[14], ein geringer Teil der Chinolinkarbonsäure im Urin ausgeschieden wird, so dürfte es sich dabei um das im Harne wiedererscheinende Atophan handeln.

Während die Atophan-Harnsäurekurve des Sch. nicht wesentlich abwich von der eines normalen Menschen, zeigt der Verlauf der unter denselben Verhältnissen erhaltenen Harnsäurekurve des M. einige Besonderheiten.

Bei M. wurde gleich nach der Aufnahme der endogene Harnsäurewert bei purinarmer Diät ermittelt und zu 0,2 g

13. Deutsches Archiv f. klinische Medizin 1908, Bd. 93 S. 335.
14. Ebenda S. 336.

gefunden. Dieser niedrige endogne Wert darf uns weiter nicht wundernehmen; denn wir wissen, daß er einigermaßen charakteristisch ist für die schweren Fälle von chronischer Gicht. Außerdem war aber die tägliche Urinmenge, vielleicht infolge der durch die myokarditischen Veränderungen bedingten mangelhaften Herztätigkeit, etwas klein, etwa 1000 ccm kurz nach der Aufnahme. Sie stieg dann nach einigen Tagen bis auf die normale Menge von ungefähr 1500 ccm. Bei den enormen Tophi mußten wir annehmen, daß deren Resorption bezw. eine Eliminierung der in ihnen enthaltenen Harnsäure durch die Nieren nur mit Hilfe einer stärkeren Durchspülung des Organismus und reichlichen Ausscheidung von Wasser im Urin erfolgen könne. Von diesen therapeutischen Gesichtspunkten ausgehend, haben wir denn sehr bald die Diurese angeregt, indem wir dem Patienten reichlich Milch zu trinken gaben, sodaß wir eine tägliche Urinmenge von ungefähr 3000 ccm erhalten konnten. Milch schien mir für diesen Zweck am geeignetsten, einmal, weil sie ein bequemes purinfreies Nahrungsmittel ist, zweitens, weil sie zugleich wegen ihres hohen Wassergehaltes große Urinmengen zu erzielen gestattet. Die Anregung der Diurese gleich von vornherein war aber auch für unsere Atophanversuche von großer Bedeutung; denn wenn wir lediglich an den Atophantagen vermehrte Flüssigkeit zugeführt hätten, so würden wir eine Harnsäurekurve erhalten haben, von der wir nicht gewußt hätten, wieviel von der eliminierten Harnsäure auf das Konto der Diurese zu setzen sei, und wieviel ausschließlich der reinen Atophanwirkung zugekommen wäre. So aber waren wir imstande, die Wirkung der Diurese für sich zu studieren.

Die Resultate dieser Untersuchungen sind in der Kurve Nr. 3 niedergelegt. Die ausgezogene Linie bedeutet hier die ermittelten Harnsäurewerte, während die punktierte Kurve den Urinmengen entspricht. Vom 17. August ab wurde

die Diurese in der erwähnten Weise angeregt. Der Erfolg war ein ganz außerordentlicher. Man sieht in dem Maße, wie die Urinmengen zunehmen, auch die täglichen Harnsäuremengen wachsen und zwar bis auf durchschnittlich 0,6 g, also bis auf das Dreifache des ursprünglichen endogenen Harnsäurewertes. Die ausgeschiedenen Harnsäuremengen sind durchaus abhängig von den Urinmengen. Um das noch besser zu zeigen, wurde am 30. August die vermehrte Flüssigkeitszufuhr ausgesetzt, sodaß eine Urinmenge von nur etwa 1600 ccm erhalten wurde; dementsprechend sinken auch die Harnsäuremengen ganz erheblich. Dann wurde ganz besonders reichlich Flüssigkeit zugeführt, so daß am 3. September eine Urinmenge von 3500 ccm resultierte: an diesem Tage ist denn auch die Harnsäureausscheidung außerordentlich gesteigert. Wir haben allein an diesem Tage lediglich mittels der Diurese eine Harnsäuremenge von über 1 g erzielt, ein Effekt, der ganz bedeutend höher zu bewerten ist als die bei diesem Patienten hervorgerufene Atophanwirkung (s. u.), da man hier wohl ohne weiteres annehmen darf, daß die Harnsäure wirklich aus den Depots stammt, was man von der durch Atophanwirkung eliminierten Harnsäure ja nicht wissen kann. Man sieht aus der Kurve, daß wir die Diurese während mehrerer Monate haben wirken lassen und daß dadurch erhebliche Mengen Harnsäure ausgeschwemmt sein müssen. Die Kurve ist an einigen Stellen durchbrochen; in diese Lücken fallen die Versuchstage mit dem Atophan. An diesen Tagen wurde der Patient besonders scharf beobachtet und unter möglichst konstanten Bedingungen gehalten sowohl hinsichtlich der Nahrungs- als auch der Flüssigkeitaufnahme. Wir wollten dadurch erreichen, daß die durch die Diurese verursachte Harnsäureausscheidung an den fraglichen Tagen möglichst sich gleich blieb, die Kurve also geradlinig verlaufe und das Profil der Atophan-Harnsäurekurve nicht beeinflusse.

Diese Vorsichtsmaßregeln können aber naturgemäß nur während einer beschränkten Anzahl von Tagen durchgeführt werden, sodaß die Kurve im übrigen — eben wegen der verhältnismäßig großen Schwankungen unterworfenen Urinmengen — ziemlich zackig und unregelmäßig aussieht.

Verfolgt man die Kurve bis zu Ende, so bemerkt man ganz deutlich, daß die Harnsäurewerte nach etwa drei Monaten Neigung zeigen, abzufallen, obgleich nach wie vor für reichliche Urinmengen gesorgt wurde (über 3 L.). Diese Erscheinung ist wohl so zu erklären, daß wir im Laufe der Monate schon eine erhebliche Menge Harnsäure aus den Tophi eliminiert haben, wobei dieser der Zirkulation zugänglichere Teil auf die Diurese intensiver reagierte als der in den Tophi zurückgebliebene und vielleicht infolge Einlagerung in trägem Bindegewebe schwerer mobilisierbare Anteil. Es ist anzunehmen, daß, wenn wir den Patienten weiterhin unter denselben Bedingungen gehalten und beobachtet hätten, die Harnsäureausscheidung noch weiter gesunken wäre und sich dem ursprünglichen endogenen Werte noch mehr genähert haben würde. Dann würde die Diurese zwar inbezug auf die Harnsäureelimination an Wirksamkeit verlieren, aber immerhin noch für die Therapie wichtig sein, da sie geeignet ist, einer weiteren Ablagerung von harnsauren Salzen vorzubeugen, sowie eine Ausscheidung derjenigen Körper herbeizuführen, die einen toxischen Einfluß auf die Nieren und das Zirkulationssystem auszuüben imstande sind.

Man kann annähernd berechnen, wieviel Harnsäure denn eigentlich aus den Depots während der ganzen Zeit eliminiert worden ist. Man braucht nur die Differenzen der Gesamtharnsäuremenge und des ursprünglichen endogenen Wertes an den einzelnen Tagen zu addieren. Man erhält dann ungefähr 40 g. Wenn man bedenkt, daß die trockene Tophussubstanz nach Epstein und Sprague[15] nur zu etwa 60 % aus Harnsäure besteht, (die körper-

frische Substanz enthält also noch weniger) während der Rest aus organischem Material (Gewebe), Natrium-, Kalium- und Calciumsalzen gebildet wird, die mit dem Verschwinden ihres ursächlichen Momentes, nämlich der Harnsäure, doch auch zum Teil ausgeschwemmt bezw. resorbiert werden, so wird ohne weiteres klar, daß wir zwar 40 g Harnsäure eliminiert, aber in Wirklichkeit an Tophussubstanz erheblich mehr aus dem Körper entfernt haben, und ich glaube diese Mengen mit etwa 60 bis 70 g nicht zu hoch anzugeben.

Dementsprechend besserte sich in ganz augenfälliger Weise die chronische Gicht unseres Patienten. Die Entzündung der Tophi ging schon nach wenigen Wochen zurück. Die Granulationskrater schlossen sich und verheilten glatt. Die Tophi selbst wurden erheblich kleiner und weicher. Das Allgemeinbefinden hob sich in erfreulicher Weise. Schon nach einigen Wochen verschwanden die anfangs hochgradigen subjektiven Beschwerden, die Schmerzen wichen vollkommen. Es scheint, daß gerade die subjektiven Beschwerden besonders groß sind, wenn die Tophi von Uraten gleichsam überfüllt sind, ein Zustand, der sich auch dadurch dokumentiert, daß die Gichtknoten Neigung haben, durch Aufbrechen sich ihres Inhaltes nach außen zu entledigen. Das ist aber für den therapeutischen Erfolg von großer Wichtigkeit; denn es gelingt natürlich viel leichter durch Mobilisierung von Harnsäure diese Ueberfüllung und damit die stürmischen Erscheinungen zu beseitigen, als die Gichtknoten vollständig zu entfernen und damit die chronische Gicht als solche zu heilen.

Unsere Resultate während der Atophantage gibt nachstehende Tabelle sowie die Kurve 4 wieder.

---

15. Handbuch d. Pathologie d. Stoffwechsels v. Noorden 1907, II. Bd. S. 167.

Tag	Urinmenge	Sp. G.	Harnsäure	Basen-Stickstoff	
1	2980	1011	0,603	0,023	
2	3000	1009	0,584	0,022	
3	2880	1010	0,555	0,024	
4	3100	1009	0,617	0,024	
	2990	1010	0,590	0,023	(mittlere Werte)
I	3160	1008	1,385	0,008	3 mal 1 g Atophan
II	2980	1009	1,227	0,038	3 mal 1 g Atophan
III	3100	1007	1,106	0,045	3 mal 1 g Atophan
1	2940	1008	0,463	0,026	
2	2800	1010	0,529	0,019	
3	2620	1012	0,569	0,021	
4	2700	1011	0,635	0,020	

Die Harnsäurekurve während dieser Versuchsperiode verläuft ähnlich wie die beim Patienten Sch. Auf Unterschiede soll später eingegangen werden. Was uns zunächst ganz besonders auffallen muß, ist das Verhalten des Urinbasenstickstoffs. Die Menge des Basenstickstoffs soll nämlich durch das Atophan nicht beeinflußt werden. Bei Sch. war dies auch tatsächlich nicht der Fall. Der Patient M. hingegen zeigt am ersten Atophantage ein ganz deutliches Absinken des Basenstickstoffs, dem am letzten Tage eine vermehrte Ausscheidung folgt. Da meines Wissens eine Beeinflussung des Basenstickstoffs durch das Atophan nie beobachtet worden ist, so nahm ich selbstverständlich zuerst einen Fehler in dem chemischen Verfahren an, obgleich der ganz eigenartige Verlauf der Kurve ahnen lassen mußte, daß ein fehlerhaftes Arbeiten unmöglich die Ursache sein könne.

Es wurden aber trotzdem sämtliche Chemikalien auf ihre Reinheit und richtige Zusammensetzung hin genau ge-

prüft und z. T. neu bereitet. Der Gang der Harnsäurebestimmung unterschied sich nicht im geringsten von dem Modus der Harnsäurebestimmung bei Sch. Nach vier Wochen wurde dann die Versuchsanordnung in vollkommen gleicher Weise wiederholt.

Die Resultate waren diesmal folgende (vergl. auch Kurve 5):

Tag	Harnsäure	Basen-Stickstoff	
1	0,562	0,022	
2	0,503	0,026	
3	0,554	0,018	
4	0,512	0,020	
	0,533	0,021	(mittlere Werte)
I	1,342	0,002	3 mal 1 g Atophan
II	1,207	0,030	3 mal 1 g Atophan
III	1,032	0,040	3 mal 1 g Atophan
1	0,442	0,032	
2	0,451	0,015	
3	0,543	0,026	

Wir sehen bei diesem Versuche im wesentlichen die Resultate der vorigen Versuchsreihe wiederkehren. Die Harnsäurekurve stimmte wider Erwarten gut mit der früher erhaltenen überein. Die Ebbe ist zwar weniger tief, dafür aber über eine etwas längere Zeit hingestreckt. Die Kurve des Basenstickstoffs verläuft weniger regelmäßig, aber ganz deutlich bemerkt man auch hier eine Ebbe am ersten Atophantage, dem eine Flut am letzten Atophantage folgt. Die Ebbe ist im letzteren Falle sogar noch intensiver. Die Basenstickstoffmenge betrug dabei nur 2 mg gegen 8 mg im ersteren Falle.

Die Erklärung dieser eigenartigen Verhältnisse ist außerordentlich schwierig, zumal nicht nur die Wirkungsweise des Atophans, sondern sogar unsere Kenntnisse von dem Abbau der Purinkörper bei der Gicht noch zalreiche Lücken aufweisen. Vielleicht ist die unregelmäßige aber durchaus gesetzmäßig verlaufende Ausscheidung des Basenstickstoffs der Ausdruck dafür, daß das Atophan in unserem Falle eine zeitlich ungleiche (fördernde oder hemmende) Wirkung auf die Umsetzung der Purinkörper bezw. auf die in Frage kommenden Fermente ausübt.

Die Beurteilung der Harnsäurekurve in unserem Falle ist besonders schwierig und muß mit großer Vorsicht geschehen. Sie ist nämlich die Resultante von nicht weniger als 4 verschiedenen Werten. Es überlagern sich hier:

1. der ursprüngliche endogene Wert,
2. die Kurve, welche die Ausschwemmung von Harnsäure durch die Diurese bedeutet,
3. die Atophan-Harnsäurekurve, wie sie sich auch beim normalen Menschen macht, wie sie sich also ergeben würde, wenn der Patient zwar denselben Purinstoffwechsel, aber keine Harnsäuredepots hätte,
4. die Kurve, die lediglich der Ausdruck der eventuell durch Atophanwirkung aus den Tophi eliminierten Harnsäure ist.

Von den ersten beiden Werten ist verhältnismäßig leicht zu abstrahieren; denn sowohl die endogenen Werte als auch die durch die Diurese ausgeschwemmte Harnsäure bilden (wenigstens unter den von uns beobachteten Vorsichtsmaßregeln) eine gerade Linie und beeinflussen deswegen nicht das Profil der Atophan-Harnsäurekurve. Dagegen könnte man bezweifeln, ob überhaupt durch das Atophan Harnsäure aus den Tophi eliminiert worden ist. Den therapeutischen Effekt als Beweis heranzuziehn, wäre natürlich — selbst wenn wir das Mittel längere Zeit

gegeben hätten — vollkommen verfehlt, da dieser vor allem durch die Diurese erzielt worden ist. Hätte man in einem Falle, wie es der unserige ist, nicht die Wirkung der Diurese vorher verfolgt, so wäre man leicht zu dem verkehrten Schlusse gekommen, daß die günstige Beeinflussung der Gicht eine Folge der Atophanmedikation sei, besonders, da eine so extreme Anregung der Nierentätigkeit ja garnicht nötig ist und eine mäßige Diurese stillschweigend (weil die Art und Weise der Wirkung des Mittels es wünschenswert macht) ohnehin meistens eingeleitet wird. Man darf aber natürlich nicht zu sehr verallgemeinern, da eine so ausgesprochene Reaktion auf die Diurese nicht in allen Fällen erfolgen muß; immerhin scheint mir die Beurteilung der Wirkung des Atophans bei der chronischen Gicht nur mit großer Vorsicht aus dem therapeutischen Erfolge einwandfrei möglich zu sein, besonders, wenn noch andere Heilfaktoren wie hygienische Lebensweise, Schonung der fermentativen Fähigkeiten des Körpers usw. in Betracht kommen.

Man ist also darauf angewiesen, die während der Atophantage erhaltenen Harnsäurewerte heranzuziehen und mit den eines Normalen bezw. eines leichten Gichtkranken zu vergleichen. Da ergibt sich aber wieder eine neue Schwierigkeit: Wie sollen die Werte verglichen werden? Soll ihre absolute Höhe in Rechnung gezogen werden, oder soll man sie als mathematische Funktion des endogenen Harnsäurewertes betrachten und als solche etwa in Prozenten des endogenen Wertes ausdrücken, wie es in der Regel geschieht? Diese letzte Methode scheint mir nicht angängig zu sein; denn einerseits ist der endogene Harnsäurewert, auf den die eliminierte Harnsäure bezogen werden soll, eine Größe, deren Zusammenhang mit dem Purinstoffwechsel und insbesondere mit dem durch das Atophan modifizierten Purinstoffwechsel durchaus noch nicht geklärt ist, andererseits ist dieser Wert auch beim normalen

Menschen individuell außerordentlich verschieden, und es ist doch z. B. nicht angängig, bei zwei normalen Menschen, die zwar die gleiche Atophan-Harnsäurekurve zeigen, deren endogenen Werte aber beim einen 0,2 und beim anderen 0,4 g betragen, die Schlußfolgerung zu ziehen, daß bei dem ersten das Atophan doppelt so intensiv wirke als beim zweiten, nur weil prozentual zum endogenen Werte der erste doppelt so viel Harnsäure ausscheide als der zweite.

Wir haben einen Vergleich dadurch zu ermöglichen gesucht, daß wir die Harnsäurekurven derart aufeinanderlegten, daß die Abszissenachsen sowie die Fußpunkte des Harnsäureanstiegs sich deckten. Als Abszissenachse wurde bei Sch. die den endogenen Wert darstellende gerade Linie gewählt; bei M. mußte die zu dem ursprünglichen endogenen Werte hinzukommende — auch als gerade Linie sich präsentierende — Harnsäureausschwemmung (durch Diurese) genommen werden.

Die Uebereinanderlagerung ist in der Fig. 6 ausgeführt worden. Die ausgezogene Linie bedeutet die Kurve des Sch., während die punktierte Linie den Werten des M. entspricht. Der besseren Uebersichtlichkeit wegen wurden überdies die Abszissen auf das Doppelte auseinandergezogen im Gegensatz zu den anderen Kurven.

Wir bemerken, daß die punktierte Kurve des M. einn viel größeren Flächenraum bestreicht als die Kurve des Sch. Doch muß man sich hüten, daraus ohne weiteres auf eine Ausscheidung von Harnsäure aus den Tophi des M. zu schließen; denn auch beim gesunden Menschen sind die Kurvenflächen individuell verschieden.

Dagegen bemerkt man ganz deutlich, daß bei Sch. die Harnsäurewerte am zweiten und dritten Atophantage viel rapider absinken als bei M., bei dem die Harnsäureausscheidung am dritten Tage noch etwa den dreivierten Teil der Maximalausscheidung ausmacht, während sie bei Sch. zu dieser Zeit schon auf die Hälfte abgesunken ist.

Dieselbe Beobachtung ist auch in letzter Zeit von Plehn[16] gemacht worden. Plehn schreibt wörtlich:

„Die Harnsäureausfuhr steigerte sich rasch bis auf das Doppelte und weiter und ging dann trotz dessen (des Atophans) Fortgebrauch wieder zurück, wenn auch keineswegs immer so schnell wie bei den Patienten der seitherigen Berichterstatter oder bei Gesunden. Das dürfte eine Eigentümlichkeit der von mir untersuchten (schweren chronischen) Fälle sein."

Wir haben also dieselbe Beobachtung gemacht und auch wir führen die Erscheinung auf die schwere chronische Gicht zurück und erklären sie damit, daß wir annehmen, daß bei unserem Patienten M. tatsächlich eine Harnsäureelimination aus den Depots stattgefunden hat, und daß durch diese sich zu den normalen schnell absinkenden Harnsäurewerten hinzuaddierende Mehrausscheidung die Kurve gleichsam erhöht wurde, und zwar muß dies besonders am zweiten und dritten Atophantage auffallen, an denen sonst ein rapides Absinken der Harnsäureausfuhr zu konstatieren sein müßte. Der Patient Sch. hingegen, mit seinen nur geringen Harnsäuredepots unterscheidet sich in dieser Beziehung nicht wesentlich von einem Gesunden.

Ein weiterer deutlicher Unterschied muß auffallen, wenn man die Harnsäureebben der beiden Versuchspersonen betrachtet. Die Ebbe des M. ist sowohl im ersten als auch im Wiederholungsversuche sehr klein, während sie bei Sch. ganz außerordentlich groß ist und sich über beinahe eine Woche hinerstreckt.

Fig. 7 stellt diese Verhältnisse graphisch dar. Die gestrichelte Linie bedeutet die aus einer Anzahl von Versuchen verschiedener Autoren an Normalen berechnete Ebbe. Im Gegensatze dazu stehen die Ebben des Sch. (ausgezogen)

---

16. Deutsche Medizin. Wochenschrift, 12. Febr. 1912 S. 105.

und M. (punktiert). Daß die Ebbe des M. so auffallend klein ist, könnte man sich daraus erklären, daß tatsächlich eine Elimination aus den Depots auch nach Aussetzen des Mittels noch stattgefunden hat, wodurch die Tiefe der Ebbe, wie sie sich zeigen würde, wenn der Mann keine Ablagerungen hätte, ausgefüllt worden ist. Es ist aber nicht zu entscheiden, ob das eine spezifische Wirkung des Atophans ist, oder ob dem Körper bei den günstigen diuretischen Verhältnissen die Neigung zukommt, die durch die Atophanwirkung eigentlich geschaffene Ebbe durch Ausschwemmung aus den Depots möglichst bald zu beseitigen und den Spiegel der im Urin ausgeschiedenen Harnsäure wieder auf die alte Höhe zu bringen.

Umsomehr muß uns die so außerordentlich tiefe Ebbe des Sch. auffallen. Sch. hat doch auch Tophi, wenn auch verhältnismäßig kleine, und wenn unsere obige Annahme richtig ist, so dürfte seine Ebbe doch zum mindesten nicht größer als die eines normalen Menschen sein. Tatsächlich ist sie aber ganz bedeutend größer. Es kann dies mit den bei diesem Manne vorhandenen sehr ungünstigen fermentativen Fähigkeiten zusammenhängen; näher liegt uns jedoch die Annahme, daß hier die Schrumpfniere des Sch. für die mangelhafte Ausscheidung, die sich in der nur trägen Ausmerzung der Harnsäureebbe kundgibt, verantwortlich zu machen ist.

Was nun die Nutzanwendung unserer Untersuchungen anbetrifft, so dürfte aus dem Falle M. deutlich hervorgehen, daß man bei der Behandlung der chronischen Gicht sein Augenmerk vor allem auf die Nieren zu richten und seine therpeutischen Maßnahmen entsprechend zu treffen hat, eine Ansicht, wie sie immer von G. Hoppe-Seyler vertreten ist und deren Richtigkeit auch aus den früher schon im hiesigen städt. Krankenhause untersuchten Fällen, besonders auch aus dem Falle Herrle[17] hervorgeht. Bei diesem wurde die Nierentätigkeit infolge von Schrumpf-

niere sowie infolge einer mangelhaften Herztätigkeit im Laufe der Zeit eine sehr mangelhafte, und die Folge davon war, daß auch die chronische Gicht in Gestalt der Tophi ganz bedeutend zunahm. Mag man nun eine elektive Funktion der Niere inbezug auf die Harnsäureelimination annehmen oder nicht: Eine gute Funktion der Nieren im weitesten Sinne, also einschließlich eines guten Zustandes des Herzens und des ganzen Gefäßapparates muß angestrebt werden. Die erprobte Wirkung vieler Mineralwasserkuren dürfte demnach in nicht geringem Maße auf der Anregung der Diurese beruhen.

Dann aber ergibt sich aus unseren Beispielen auch die absolute Notwendigkeit, bei der Behandlung der chronischen Gicht zu individualisieren. Wenn in einem Falle wie beim Patienten Sch. die fermentative Fähigkeit im Laufe der Jahre zurückgegangen ist, ohne die Krankheitserscheinungen zu verschlimmern, so kann man auch nicht erwarten, daß durch Schonung der Fermente etwa durch Einhaltung einer strengen Diät die Stoffwechselanomalie selbst sich bessere.

Ferner wird doch kein Arzt — trotz aller modernen Heilmittel — auf das billige und (innerhalb der Grenzen der Leistungsfähigkeit des Herzens) auch unschädliche Mittel der Diurese verzichten, wenn er weiß, daß die harnsauren Ablagerungen seines Patienten auf die Diurese so prompt reagieren und Neigung zeigen, kleiner zu werden. Ob und in welchem Maße das der Fall ist, läßt sich allerdings nur durch Verfolgung des Purinstoffwechsels an der Hand von Harnsäurebestimmungen entscheiden. Man ist dabei aber garnicht auf die umständlichen und einige technische Uebung im chemischen Arbeiten voraussetzenden chemisch-analytischen Methoden angewiesen, sondern kann sich der

---

17. Eschenburg, Münch. med. Wochenschrift 1905 Nr. 47 und Tollens Hoppe-Seylers Zeitschrift f. physiolog. Chemie 1907 S. 164.

bequemen und praktisch vollkommen ausreichenden sog. Urikometer bedienen.

Da wir auch dem Atophan, wenigstens bei einem Teil der Fälle, die Fähigkeit zusprechen müssen, Harnsäure aus den Depots zu eliminieren, so dürfte es empfehlenswert sein, mit der Behandlung durch Diurese die Atophanmedikation zu kombinieren, besonders, wenn ein Gichtkranker nicht in therapeutisch wünschenswertem Maße auf die Diurese reagiert, oder, wenn, wie im Falle M., die Diurese nach Verlauf von Monaten bereits ihre Schuldigkeit getan hat und ein Nachlassen ihrer Wirkung zu bemerken ist; auch dann scheint mir eine Behandlung mit Atophan, die sich natürlich über eine längere Zeit erstrecken müßte, angebracht zu sein.

Selbstverständlich schließen aber diese Behandlungsweisen nicht die übrigen Maßnahmen aus, die erfahrungsgemäß die chronische Gicht günstig zu beeinflussen pflegen.

Fassen wir die Ergebnisse meiner Untersuchungen zusammen, so können wir sagen:

1. Bei der chronischen Gicht wird zwar der Nahrungspurinstickstoff mangelhaft als Harnsäurestickstoff ausgeschieden, doch erklärt dies allein nicht das Zustandekommen der Ablagerungen. Es müssen noch andere Momente hinzukommen, unter denen eine Schädigung der Nierenfunktion (Schrumpfniere) eine große Rolle zu spielen scheint.

2. Dem Atophan kommt, wenigstens in einem Teil der Fälle, die Eigenschaft zu, eine Harnsäureelimination aus den Depots (Tophi) herbeizuführen.

3. Eine gute Nierentätigkeit im weitesten Sinne ist für die Therapie der chronischen Gicht von größter Bedeutung; unter allen Umständen ist es empfehlenswert, die Diurese ausgiebig anzuregen, um so günstige Verhältnisse für die Ausscheidung harnfähiger Körper, besonders der Harnsäure,

anzustreben, auch wenn die Reaktion nicht so außerordentlich augenfällig ist wie in unserem Falle.

4. Für eine rationelle Behandlung der chronischen Gicht ist es von großer Wichtigkeit, sich von dem Purinstoffwechsel seines Patienten mittels Harnsäurebestimmungen ein möglichst genaues Bild zu machen und dementsprechend mit seinen therapeutischen Maßnahmen zu individualisieren.

5. Auch die Ausscheidung des Basenstickstoffs kann (offenbar nur in sehr vereinzelten Fällen) durch das Atophan beeinflußt werden.

6. Es besteht der Verdacht, daß infolge einer reichlichen Resorption von Tophussubstanz Kolloide in größeren Mengen als normal im Urin des chronisch Gichtkranken auftreten können.

Fig. 2.

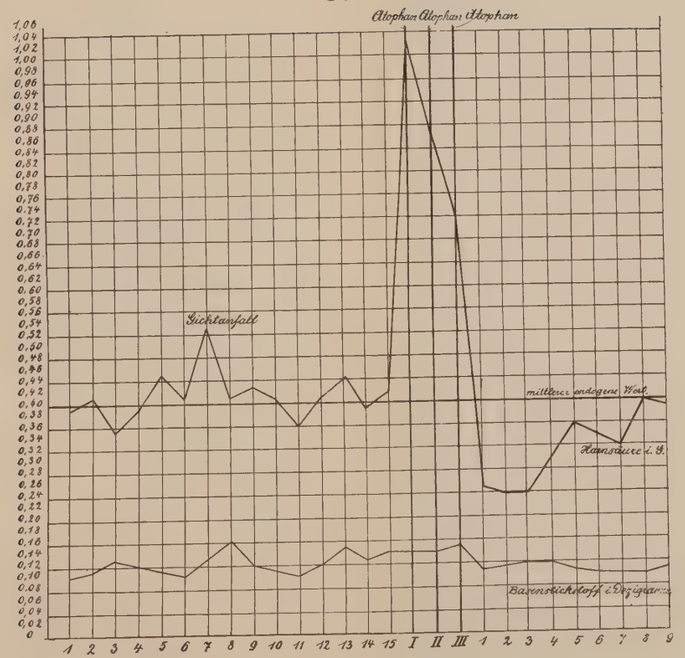
Atophan Atophan Atophan
Gichtanfall
mittlere endogene Wert
Harnsäure i. G.
Basenstickstoff i. Prozenten

Fig. 3.

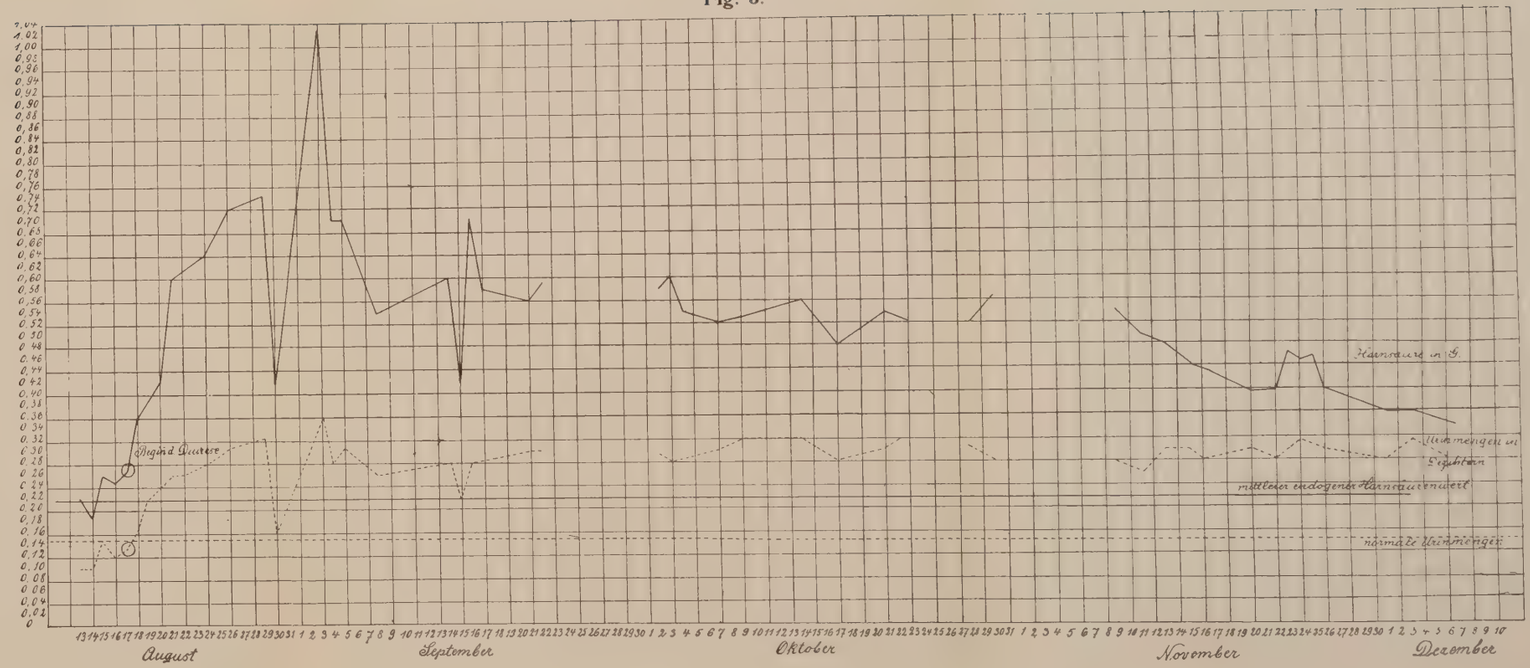
Harnsäure in G.
mittlere endogene Harnsäurewert
August
September
Oktober
November
Dezember

Fig. 1.

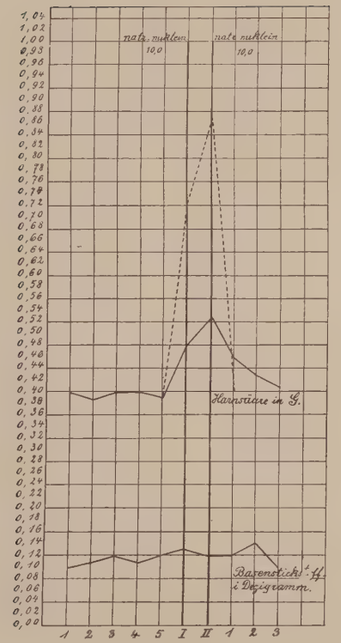

Fig. 4.

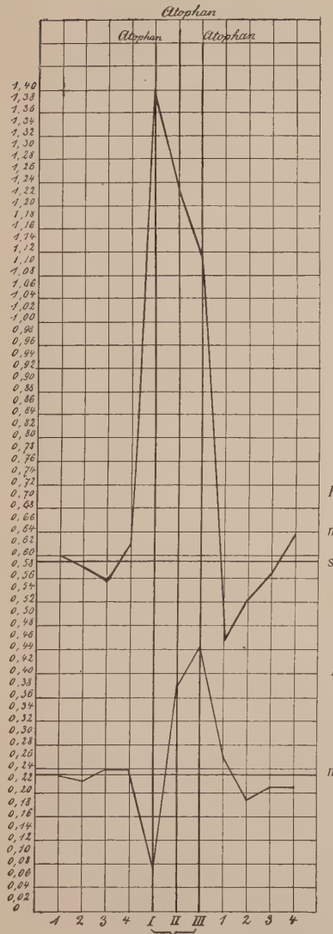

Fig. 5.

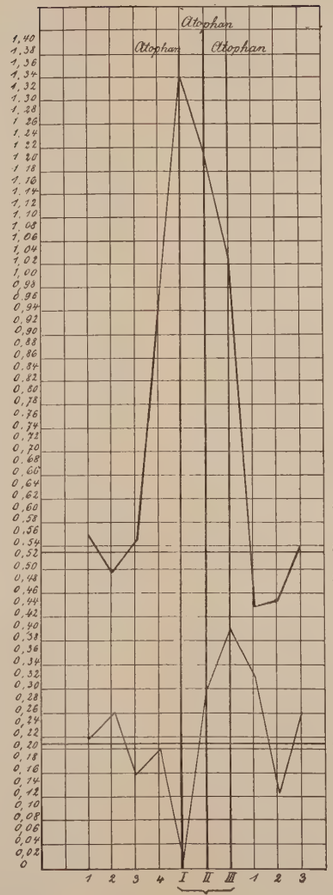

Fig. 6.

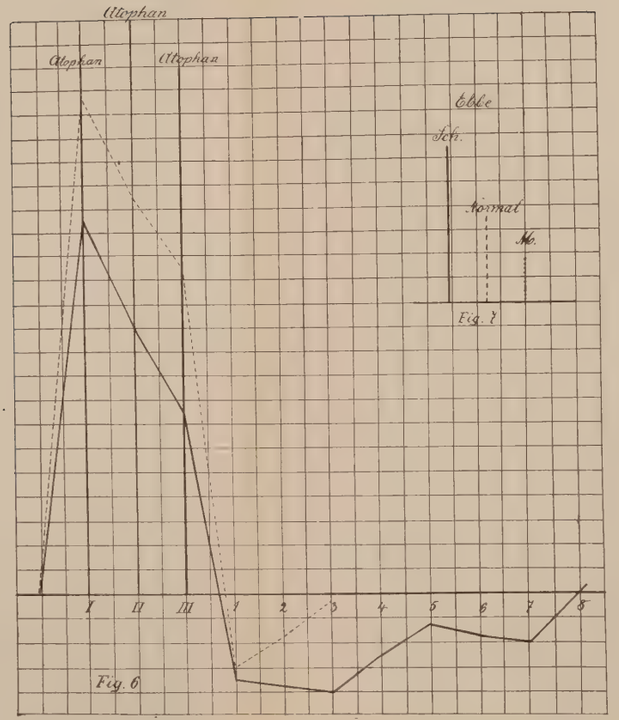

Fig. 7.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, auch hier meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Professor Hoppe-Seyler für seine liebenswürdige Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Auch Herrn Oberarzt Dr. Tollens, der mir in freundlicher Weise Ratschläge bei den Stoffwechselversuchen zuteil werden ließ, sage ich meinen herzlichen Dank.

Literatur.

Brugsch und Schittenhelm, Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. Zeitschrift f. exp. Path. u. Therapie 1907.

Eschenburg, Zur Kenntnis der Harnsäureausscheidung bei Gicht. Münch. Med. Wochenschrift 1905, Nr. 47.

Gudzent, Bericht über die Sitzung des Vereins für innere Medizin und Kinderheilkunde in Berlin vom 16. Jan. 1912.

Hoppe-Seyler-Thierfelder, Handbuch der chemischen Analysis.

Nikolaier und Dohrn, Ueber die Wirkung von Chinolinkarbonsäuren und ihrer Derivate auf die Ausscheidung der Harnsäure. Zeitschrift f. klin. Medizin 1908, Bd. 74.

v. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels 1907.

Plehn, Zur Kenntnis der Wirkungsweise der Chinolinkarbonsäure (Atophan) bei chronischer Gicht. Deutsche Med. Wochenschr. 1912, Nr. 3.

H. Steudel in Abderhalden, Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden 1910, Bd. II.

Weintraud, Die Behandlung der Gicht mit Phenylchinolinkarbonsäure (Atophan) nebst Bemerkungen über die diätetische Behandlung der Krankheit. Therapie d. Gegenwart, März 1911.

Tollens, Gicht und Schrumpfniere. Ausscheidung der Harnsäure und Purinbasen im Urine und im Kote des Gichtkranken bei Nierenstörungen. Zeitschr.ft f. physiol. Chemie 1907, Bd. 53.

Lebenslauf.

Am 2. September 1884 wurde ich als Sohn des Fabrikbesitzers Robert Feulgen in Werden a. d. Ruhr geboren. Ich bin evangelisch, besuchte zunächst die Elementarschule und Rektoratsschule meiner Heimatstadt, sodann die Gymnasien zu Essen (bis 1900) und Soest, woselbst ich im Frühjahr 1905 das Zeugnis der Reife erhielt. Ich widmete mich dem Studium der Medizin und zwar 2 Semester an der Universität Freiburg i. B., die übrige Zeit in Kiel. Hier bestand ich im Sommer 1907 die ärztliche Vorprüfung und im Winter 1910 die ärztliche Prüfung. Während meines praktischen Jahres war ich an der städtischen Krankenanstalt zu Kiel tätig und zwar das erste Vierteljahr in der Prosektur, den Rest in den übrigen Abteilungen der Anstalt.